



TITLE:

Synthesis and Evaluation of Functionalized Dirhodium(II) Carboxylate Catalysts Bearing Axially Chiral Amino Acid Derivatives( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Wenjie, Lu

---

CITATION:

Wenjie, Lu. Synthesis and Evaluation of Functionalized Dirhodium(II) Carboxylate Catalysts Bearing Axially Chiral Amino Acid Derivatives. 京都大学, 2017, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20303>

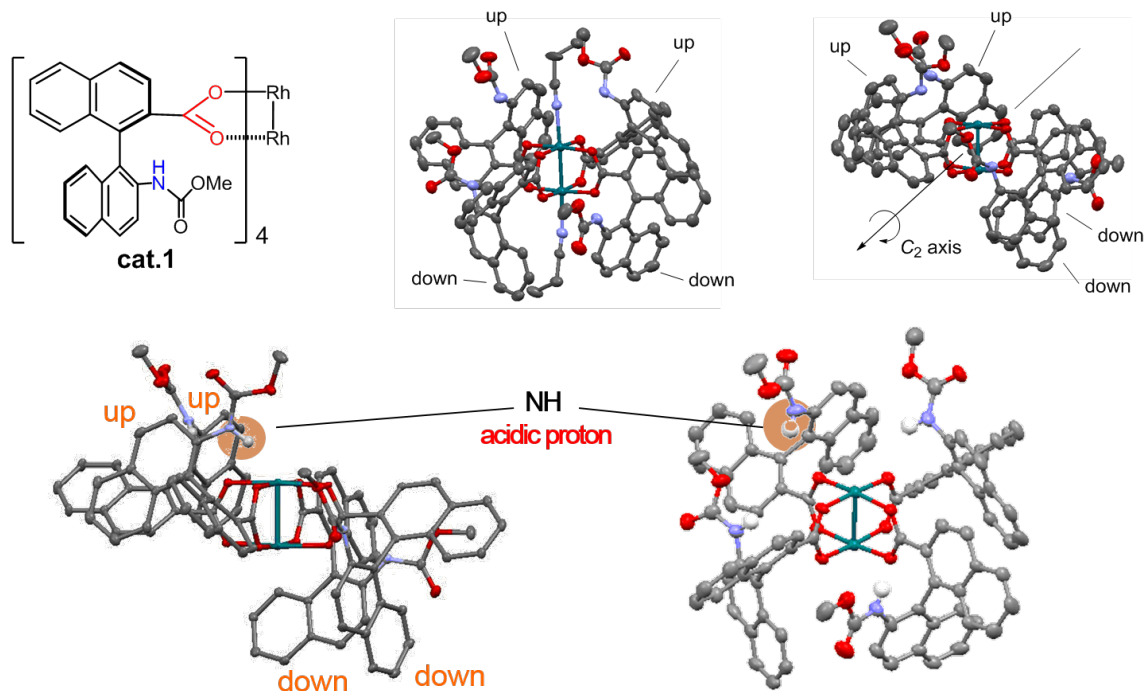
RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2018-03-22に公開; 許諾条件により要旨は2017-06-22に公開

京都大学	博 士 ( 薬科学 )	氏 名	陸 文 傑
論文題目	Synthesis and Evaluation of Functionalized Dirhodium(II) Carboxylate Catalysts Bearing Axially Chiral Amino Acid Derivatives (軸性不斉アミノ酸リガンドを有する官能基化されたロジウムカルボキシ ラート触媒の合成と反応開発)		

Chapter 2: An approach to synthesis of functionalized dirhodium(II) carboxylate catalysts bearing axially chiral amino acid derivatives.

A simple and useful method to synthesis of N-functionalized axially chiral binaphthyl amino acid derivatives have been developed by which the products can be employed as chiral bridging ligands bound to the dirhodium(II) core. Among them, X-ray analysis of N-methyl carbamate protected binaphthyl amino acid ligated catalyst 1 showed that the carbamate substituted naphthyl rings of each bridging ligand are oriented out from the Rh carboxylate center to the "down-down-up-up" direction which resulted in a  $C_2$ -symmetric-like conformation. The prominent structural feature of this catalyst is the presence of acidic NH of carbamate moiety oriented to the rhodium center.



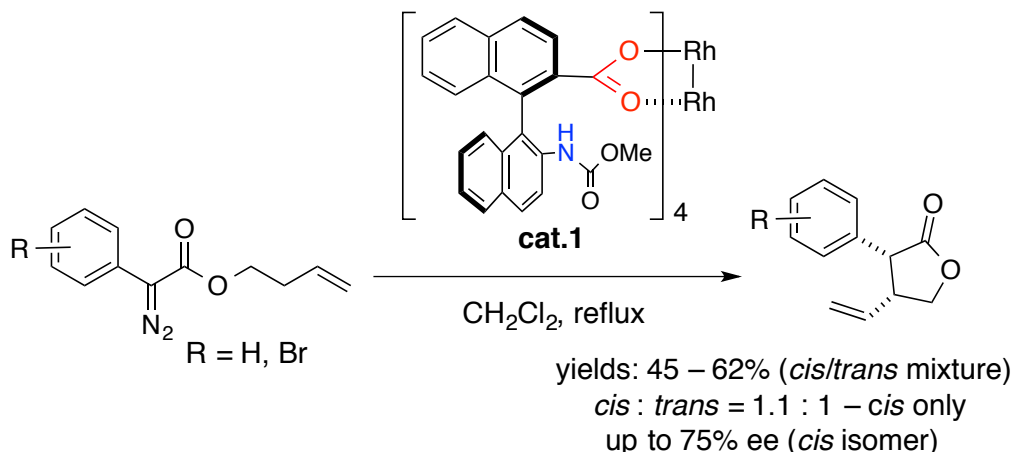
Crystal structure of functionalized dirhodium(II) carboxylate catalyst 1

Chapter 3: Stereoselective intramolecular C(sp<sup>3</sup>)-H bond functionalization of aryldiazoacetate: Preparation of  $\alpha$ -aryl- $\beta$ -substituted  $\gamma$ -lactones.

$\alpha,\beta$ -Disubstituted  $\gamma$ -lactones are important structural motifs in a myriad of biologically interesting natural products and pharmaceutical targets. We envisaged that this binaphthyl Rh carboxylate catalyst 1 could be useful for diastereo- and enantioselective intramolecular C-H insertion reactions of aryl diazoacetates to give  $\alpha$ -aryl- $\beta$ -substituted  $\gamma$ -lactones.

In the presence of 2 mol% of the cat.1, the intramolecular C-H insertion reaction of

$\alpha$ -aryl-diazoacetate proceeded smoothly to give the corresponding  $\alpha$ -aryl- $\beta$ -substituted  $\gamma$ -lactones with good diastereoselectivity (*cis* : *trans* 1.1 : 1 to *cis* only) and enantioselectivity (up to 75% ee in *cis* isomer).

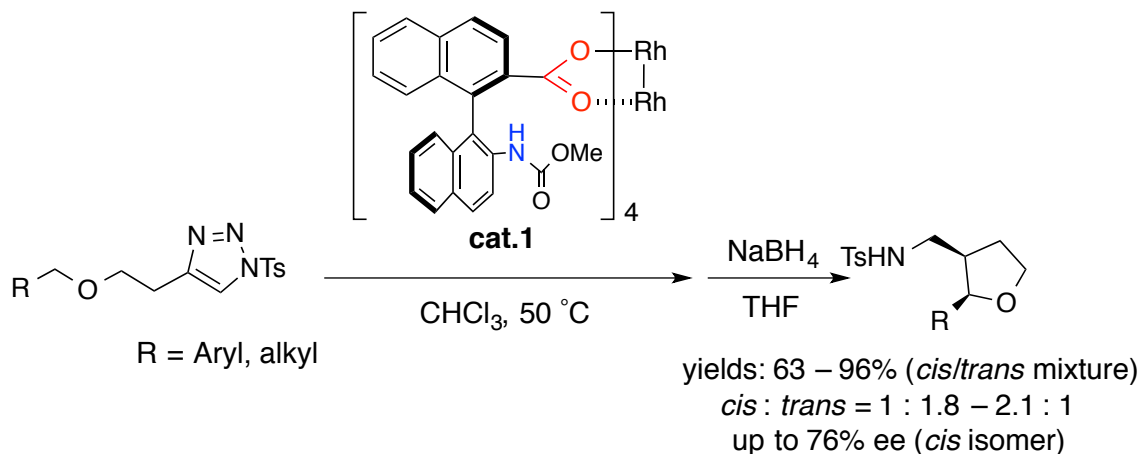


#### Chapter 4: Enantioselective intramolecular C(sp<sup>3</sup>)-H bond Functionalization with triazoles: Preparation of $\alpha,\beta$ -disubstituted tetrahydrofurans.

The use of carbene species generated by Rh-catalyzed diazo decomposition is one of the most fundamental methods to achieve C-H insertion reactions. This method has recently been extended to 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles which can serve as convenient progenitors of reactive azavinyl carbenes. The study described in this chapter attempted to the intramolecular asymmetric formation of substituted dihydrobenzofurans, tetrahydrofurans, pyrrolidines and other cyclic compounds from sulfonyl triazole substrates. However, enantioselective version of these reactions are known as a recurrent problem in this area, because precedent catalysts could not give satisfactory enantioselectivity. We supposed that this problem might come from the difficulty to discriminate the enantioface of rhodium carbenoid intermediate, due to the similar steric environments in the left and right end of the N-sulfonyl azavinyl carbene precursor. We hypothesized that the hydrogen bonding between the carbamate NH of the ligand and the substrate can play a key role to realize sharp discrimination of the enantioface of the carbenoid intermediate.

In the presence of 2 mol% of the cat.1, the intramolecular C-H insertion reaction of N-sulfonyl triazoles proceeded smoothly to give the corresponding 2,3-disubstituted tetrahydrofuran with excellent yield (91%) and prominent enantioselectivity (76% ee) in *cis* isomer. This is the first successful result for this asymmetric reaction. The importance of the hydrogen bond was supported by the results obtained in the reaction with N-methylated catalyst, which gave a lower yield and distinctly lower enantioselectivity (17% ee) in *cis* isomer.

It was shown that this strategy allows us to distinguish between two similarly steric environments of rhodium carbenoid by virtue of hydrogen bonding interactions.



## (論文審査の結果の要旨)

ロジウムカルボキシラート触媒によるジアゾ化合物の分子内不斉 C-H 挿入反応は、C-H 結合を足がかりに直接的に炭素-炭素結合を形成し、キラルな環状化合物を与える有用な反応である。申請者は、所属研究室で開発してきたビナフチル型の軸性不斉アミノ酸誘導体を配位子とする官能基化されたロジウムカルボキシラート触媒の創製に取り組んだ。さらにこの触媒を用い、これまで不斉化されていなかった分子内 C-H 挿入反応を立体選択的に達成すべく、以下 3 つの研究課題に取り組んだ。

## (1) 官能基化されたロジウムカルボキシラート触媒の合成と立体構造の解明

ビナフチル骨格の 2,2' 位に、それぞれカルバマートやスルホンアミド基およびカルボキシル基を有する軸性不斉アミノ酸誘導体の簡便な合成法を開発した。これらの軸性不斉化合物を配位子とする官能基化されたロジウムカルボキシラート触媒の合成を達成し、カルバマート基を持つ触媒の X 線結晶構造解析に成功した。その結果、この触媒はカルバマート基で修飾されたナフチル基が、ロジウムとカルボキシラートの酸素原子からなる面に対して down-down-up-up の方向に配置し、全体として  $C_2$ -対称性を有する立体構造を持つことを明らかにした。この際、カルバマートの N-H 基はロジウム側を向いており、水素結合供与体として基質認識に寄与することが示唆された。

(2) 分子内不斉 C-H 挿入反応による  $\alpha$ -アリール  $\beta$ -置換  $\gamma$ -ラクトン類の合成

キラルな  $\alpha,\beta$ -二置換  $\gamma$ -ラクトンは、生理活性天然物の部分構造としてよく見られる。このような化合物の中にはラクトンの  $\alpha$  位にアリール基を持つものも多く存在する。このような  $\alpha$ -アリール  $\beta$ -置換  $\gamma$ -ラクトン類の不斉合成法として、 $\alpha$ -アリールジアゾ酢酸エステルの分子内不斉 C-H 挿入反応が考えられる。しかしながら、本法で二置換  $\gamma$ -ラクトン類をジアステレオ、およびエナンチオ選択的に合成した例は知られていなかった。申請者は上記のビナフチル型ロジウムカルボキシラート触媒を用い本反応を検討し、最大 75% ee でシス体の  $\gamma$ -ラクトンがジアステレオ選択的に得られた。

(3) *N*-スルホニルトリアゾールをジアゾ化合物前駆体として用いる分子内不斉 C-H 挿入反応

加熱条件下、ジアゾ化合物を系中で発生する *N*-スルホニルトリアゾールを用いる C-H 挿入反応は、基質が安定で合成容易である点、さらにはトリアゾールに由来する窒素官能基の付与も可能な点から有用な反応である。この分子内 C-H 挿入反応は、キラルな二置換テトラヒドロフランやピロリジンを与える効率的な複素環合成法となる。しかしながら、従来の不斉ロジウムカルボキシラート触媒ではエナンチオ選択性はほとんど発現せず、その不斉化は困難であった。申請者はビナフチル型ロジウムカルボキシラート触媒でを用い、この問題に取り組んだ。その結果、二置換テトラヒドロフランを与える反応では、最大 76% ee でシス体が得られることがわかった。エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性ともに改善の余地はあるものの、本反応の不斉化の端緒を開くことが出来た。カルバマート N-H 基をメチル化した触媒では、エナンチオ選択性が大きく低下することから、N-H 基が水素結合供与体として基質認識に関与し、ロジウムカルベノイド中間体のプロキラル面を制御することでエナンチオ選択性が発現すると考えている。

以上のように、申請者はこれまで不斉化されていなかった分子内 C-H 挿入反応を、新規な触媒を開発するより、その触媒的不斉合成法を開発した。本論文は有機合成化学に関する重要な知見を提供するものである。よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。さらに、平成 29 年 2 月 24 日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。